

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



El papel regulador de la cromatina en la transcripción

Luis Franco

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Valencia

Biografía Resumen

Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense en 1971, realizó una estancia postdoctoral en el Royal Cancer Hospital de Londres, en la que se inició en el estudio de la estructura y función de la cromatina. En la actualidad sigue trabajando en ese tema, con especial énfasis en el estudio de las modificaciones epigenéticas de la cromatina en diversos estados patológicos. Después de ocupar varios puestos docentes en la Universidad Complutense (Profesor Adjunto y Profesor Agregado) se trasladó en 1981 como Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular a la Universidad de Valencia (Estudi General). Es Académico de número de la Real Academia de Ciencias de España y de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.

En la cromatina el DNA envuelve un octámero de histonas formando nucleosomas, que se asocian para dar estructuras de orden superior. Esta organización supone un obstáculo para la transcripción. Pero la estructura de la cromatina es dinámica y cambia para permitir el acceso a elementos reguladores ocultos, en respuesta a marcas epigenéticas específicas en el DNA o en las histonas. De ese modo, la cromatina desempeña un papel regulador.

Summary

In chromatin DNA wraps a histone octamer to form the nucleosomes, which further associate in higher order structures. This organisation represents an obstacle to transcription. Nevertheless, the chromatin structure is a dynamic one, and its changes give access to hidden sequence elements in response to distinctive epigenetic marks in DNA or histones. Therefore, chromatin plays a regulatory role.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El DNA de una célula humana tiene una longitud cercana a 2 m y, sin embargo, está encerrado en el núcleo, cuyo diámetro es aproximadamente de 6 μm , es decir, unas 300.000 veces más pequeño. ¿Cómo se consigue este inmenso empaquetamiento? Una primera aproximación sería decir: enrollando el DNA, igual que en un carrete se pueden enrollar más de 300 m de hilo. Pero, además de que el tamaño del carrete solo es unas 10.000 veces menor que la longitud del hilo, en el caso del DNA hay otro problema: los grupos fosfato hacen que posea carga negativa distribuida a lo largo de la doble hélice. Para empaquetarlo, hay que superar la repulsión electrostática. En todos los eucariotas esto se consigue gracias a que el DNA forma un complejo —la cromatina— en el que las histonas constituyen el principal acompañante. Las histonas son proteínas básicas, cuya carga positiva puede neutralizar en parte la del DNA. Pero ahora se plantea otro problema: no hay que empaquetar en el núcleo solo el DNA sino además una cantidad prácticamente igual de histonas.

La estructura de la cromatina atrajo la atención de los investigadores desde mediados del siglo XX, pero no se comenzó realmente a avanzar en ese problema hasta 1974, cuando se descubrió el nucleosoma, la partícula elemental constituyente de la cromatina. Un nucleosoma está formado por un octámero de histonas —dos copias de H2A, H2B, H3 y H4—, una longitud variable de DNA y, en muchos casos, una molécula de una quinta clase de histonas, la H1. Aunque haya elementos variables en el nucleosoma, una parte de él, la partícula núcleo (*core particle*), está extraordinariamente bien conservada en todos los eucariotas. Está formada por el octámero de histonas rodeado por 147 pares de bases de DNA, que describen una vuelta y tres cuartos de superhélice. La dilucidación de la estructura de la partícula núcleo a nivel atómico supuso un reto para los investigadores. El grupo de Van Moudrianakis lo consiguió en 1991 solo con el octámero de histonas sin DNA y hasta 1997 no se logró con la partícula núcleo completa, gracias al trabajo del grupo de Tim Richmond.

La compactación de la cromatina no se agota con las partículas núcleo. Estas se disponen formando estructuras de orden superior, en las que las partículas adyacentes se colocan cara con cara, de modo que las histonas son ordinariamente poco accesibles: solo algunas partes de su estructura, especialmente los extremos

N-terminales, son capaces de proyectarse hacia el exterior, saliendo a través de los surcos del DNA.

A medida que se avanzaba en el estudio de la estructura de la cromatina, se extendía la idea de que los nucleosomas, y más aún las estructuras de orden superior, suponían un obstáculo a la función del DNA. Por ejemplo, para que un gen se transcriba, la RNA polimerasa, cuyas dimensiones superan las del nucleosoma, debe separar las dos hebras del DNA y recorrer una de ellas, tarea que se nos antoja tan complicada como desenrollar los cabos de un hilo que, a su vez, estuviera retorcido en el interior de un ovillo. Pero poco a poco se fue imponiendo la idea de que las histonas no tienen un papel meramente pasivo en la compactación del DNA, sino que desempeñan una función reguladora. Ciertamente, la presencia de nucleosomas supone una dificultad para la transcripción, pero los nucleosomas no se colocan al azar. En muchos genes, las regiones reguladoras están desprovistas de nucleosomas, dejando las secuencias diana accesibles a los factores transcripcionales. En otros, sucede lo contrario. Es evidente que, en estos últimos, la presencia de las histonas impide el ensamblaje de la RNA polimerasa, mientras que en los primeros lo permite.

Pero la estructura de la cromatina es enormemente dinámica. Los octámeros de histonas pueden cambiar de lugar, deslizándose sobre el DNA o saltando de un lugar a otro, o pueden cambiar de estructura, abriéndose para permitir el acceso a secuencias de DNA que, de otro modo, permanecerían ocultas. En la mayor parte de las ocasiones, esta remodelación de la cromatina implica el gasto de ATP, porque abrir o destruir una estructura tan estable como el nucleosoma es un proceso endergónico. En cualquier caso, es necesaria la participación de complejos proteicos que se encargan de esa función de remodelación. Pero, ¿cómo saben esos complejos en qué lugar deben actuar? El tema sigue siendo objeto de activa investigación, pero está claro que en el reclutamiento de esos complejos influyen decisivamente los factores epigenéticos. Se trata fundamentalmente de modificaciones covalentes de las histonas o del DNA, que

marcan distintivamente las diferentes regiones de la cromatina, y determinan si se trata de regiones inactivas, activas o potencialmente activas. De este modo, hoy en día no es posible estudiar la regulación génica en eucariotas si se prescinde del papel estructural y regulador de la cromatina.

Referencias

1. Arents, G., Burlingame, R. W., Wang, B.-C., Love, W. E. y Moudrianakis, E. N. (1991) The nucleosomal core histone octamer at 3.1 Å resolution: A tripartite protein assembly and a left-handed superhelix. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 88, 10148-10152.
2. Bannister, A. J. y Kouzarides, T. (2011) Regulation of chromatin by histone modifications. Cell Res. 21, 381-395.
3. Luger, K., Mäder, A. W., Richmond, R.K., Sargent, D. F. y Richmond, T. J. (1997) Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. Nature 389, 251-260.
4. Sacilotto, N., Espert, A., Castillo, J., Franco, L. y López-Rodas, G. (2011) Epigenetic transcriptional regulation of the growth arrest-specific gene 1 (Gas1) in hepatic cell proliferation at mononucleosomal resolution. PLoS One 6(8):e23318.
5. Tur, G., Georgieva, E. I., Gagete, A., López-Rodas, G., Rodríguez, J. L. y Franco, L. (2010) Factor binding and chromatin modification in the promoter of murine Egr1 gene upon induction. Cell Mol. Life Sci. 67, 4065-4077.
6. Winkler, D. D. y Luger, K. (2011) The histone chaperone FACT: structural insights and mechanisms for nucleosome reorganization. J. Biol. Chem. 286, 18369-18374.

Figura. Partícula núcleo desde el eje de la superhélice (A) y desde el eje pseudobinario (B).

